# Partial Translation of WO 94/27440

Paragraph corresponding to page 3, 2<sup>nd</sup> full paragraph of WO 94/27440:

In accordance with the present invention, it has been surprisingly found that this--free of central nervous system side effects--enhanced activity and lower toxicity can be obtained utilizing poly(hexamethylene)-biguanide with a mean molecular weight in the region of 2,900 through 15,000. Particularly preferred is a poly(hexamethylene) biguanide with a mean molecular weight in the region of 3,000 to 8,000 and in particular a PHMB having a mean molecular weight in the region of 3,200 to 5,000, for example a PHMB with a mean molecular weight of between 3,500 and 4,500. The molecular weight determination is carried out by viscosimetric methods. The PHMB utilized in accordance with the present invention with the mentioned mean molecular weight is a water soluble material having minimal toxicity which has been substantially freed from the toxic lower molecular weight portions of PHMB, that is to say the synthetic precursors or its derivatives.

Paragraph corresponding to page 5, 2<sup>nd</sup> full paragraph of WO 94/27440:

The anti-infective materials may be utilized, for example, as disinfecting materials, for prophylaxis and/or treatment of infections, as antimicrobial materials, as antiviral materials, as antiparasitic materials, as wound antiseptics and/or as wound treatment materials and are particularly preferred as wound antiseptics and/or wound treatment materials and for antimicrobial, antiviral, and/or antiparasitic treatment. They can be utilized in different ways, for example locally or systemically, orally, rectally, vaginally, or intravenously, preferably intravenously. They may be used with humans and animals, preferably with humans. The preferred utilization for antimicrobial, antiviral and/or antiparasitic treatment is through intravenous administration, in particular for antimicrobial treatment through intravenous administration.

Paragraph corresponding to pages 5-6 bridging paragraph of WO 94/27440:

Depending on the desired treatment, the materials of the present invention can be provided in a variety of utilization forms, in particular pharmaceutical preparations such as, for example, in the form of aqueous solutions (for example as a component in a lactate-free Ringer solution or saline solution suitably in a lactate-free Ringer solution), emulsions, suspensions, gels, ointments, creams, tablets, capsules, dragees, suppositories and the like. In these forms of preparation there may be additionally utilized, for the formation of the particular preparation form, necessary conventional auxiliary and supplemental materials.

Paragraph corresponding to page 6, 1st full paragraph of WO 94/27440:

In addition to the improved effectiveness relative to materials based on PHMB having a lower molecular weight, the materials of the present invention have a better tolerance and tissue compatibility, show no resistance formation and do not give rise to central nervous system

disturbances, paralytic symptoms, and other systemic side effects and are less toxic than the disinfectant material disclosed in DE-OS 35 37 627 based on PHMB having a molecular weight of between 1,700 to 2,500 as well as the commercial product Lavasept.RTM. (PHMB mean molecular weight 2,610). While the previously utilized commercial product Lavasept.RTM. containing PHMB (polyhexanidium) with mean molecular weight of 2,610 gives rise to 10% hemolysis at a blood level of merely 0.21%, the use of PHMB having a mean molecular weight of 4,000 gives rise to 10% hemolysis only at a blood level of 0.5%.

Paragraph corresponding to page 7, 1st full paragraph of WO 94/27440:

The saline solution can be utilized at a concentration of 0.4 through 1.2 wt. %, suitably however the physiological, that is to say 0.9 wt. % saline is used.

Paragraph corresponding to pages 7-8 bridging paragraph of WO 94/27440:

Based upon the foregoing surprising properties of the material of the present invention, these materials may be utilized for all those purposes where the previously known poly(hexamethylene)biguanide containing disinfection materials have been utilized, whereby in order to obtain comparably desired results on the basis of the properties of the PHMB utilized in accordance with the present invention, the anti-infective, antimicrobial materials may be used in substantially lower concentrations than for the known disinfecting material. Additionally thereto with respect to the wound antiseptic and wound handling materials of the present invention, there is a better tissue tolerance and a substantial lower toxicity. The PHMB utilized in accordance with the present invention is resorbed in much lower amounts than those poly(hexamethylene)biguanides previously utilized for this purpose. Furthermore, during prolonged usage of the solutions in accordance with the present invention, no change in the good tissue tolerance to be observed. Even during longer treatments, no appearance of local irritation is noted either in the wounds or on the skin. The materials of the present invention may therefore be used as local antiseptics and for the wound treatment, for example for wound healing in many areas of medical practice. Thus the solutions of the present invention may be utilized in the case of different surgical infections, for example with chronic bone infections, post-operative infection sources following osteosynthesis, with soft tissue infections, for example with respect to operation wounds after appendectomy or abdominal intrusions, skin, subcutaneous and deeper soft tissue abscesses or hand and finger infections, in peritonitis and infection imperilled abdominal intrusions as well as different infections in dental surgery, for example after removal of infected teeth and cysts, dentitio difficilis, infected gum pockets or alveolus, osteomyelitis of the jaw bone and dentogenic maxillary sinusitis, as well as prophylactic use as a wound rinsing means for the operational area. The use of a material of the present invention can be in the form of washes of focal inflammations in preparation for the clearance of focal inflammations, wound washes, as preoperative washes or washes during an operation, in the form of tampons saturated with a solution in accordance with the present invention (for example dental surgery) or plaster bandages (for recovering post-operatively open-remaining wounds) and the like.

Paragraph corresponding to pages 8-9 bridging paragraph of WO 94/27440:

For use as a wound antiseptic and/or wound treatment material the poly(hexamethylene) biguanide utilized in the present invention suitably the previously mentioned aqueous concentrated solution of PHMB is diluted with water, lactate-free Ringer solution or saline solution, suitably with lactate-free Ringer solution. For such a utilization the suitable concentration of PHMB in water, lactate-free Ringer solution or saline solution, generally speaking lies in the region of from 0.001 through 0.05 wt. %, suitably in the region of 0.004 to 0.03 wt. %, in particular in the region of 0.05 through 0.012 wt. %, for example at 0.005 wt. %, 0.06 wt. % or 0.012 wt. %. In this concentration the materials of the present invention show excellent microbiostatic as well as microbial activity against all clinically relevant organisms such as Staphylococci, Coli, Pseudomonas, Proteus, Aerobacter and Anaerobacter, fungi, viruses, amoeba, protozoa, such as for example Leishmamniae and other parasites which are substantially unreduced even in the presence of albumin.

# WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5:

A01N 47/44, A61L 2/00, A61K 31/155

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/27440

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

8. December 1994 (08.12.94)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP94/01587

A1

(22) Internationales Anmeldedatum:

17. Mai 1994 (17.05.94)

(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,

PT, SE).

(30) Prioritätsdaten:

P 43 17 477.9

26. Mai 1993 (26.05.93)

DE

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): FRE-SENIUS AG [DE/DE]; Gluckensteinweg 5, D-61350 Bad Homburg v.d.H. (DE).

(72) Erfinder; und

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KIRSCHNER, Ulrich [DE/DE]; An den Kiefern 4a, D-64546 Mörfelden-Walldorf (DE). JETHON, Frank [DE/DE]; Falkensteiner-Strasse 34, D-61350 Bad Homburg v.d.H. (DE). RAUCH, Frank [DE/DE]; Alt-Gonzenheim 20a, D-61352 Bad Homburg v.d.H. (DE).
- (74) Anwälte: FUCHS, Jürgen, H. usw.; Postfach 4660, Abraham-Lincoln-Strasse 7, D-65189 Wiesbaden (DE).

(54) Title: ANTI-INFECTIVE AGENTS

(54) Bezeichnung: ANTIINFEKTIVUM

(57) Abstract

The invention concerns anti-infective agents, such as antimicrobial agents, based on polyhexamethylene biguanide with a mean molecular weight M<sub>w</sub> of 2,900 to 15,000, preferably 3,000 to 8,000, in particular 3,200 to 5,000, the anti-infective agents being used preferably in the form of an injury antiseptic and/or injury-treatment agent or as an antimicrobial, antiviral and/or antiparasitic agent, preferably by intravenous administration. A suitable concentration at which the polyhexamethylene biguanide can be used as an injury antiseptic and/or injury-treatment agent is 0.001 to 0.05 % by wt., in particular 0.005 to 0.012 % by wt. Compared with prior art disinfectants based on polyhexamethylene biguanide and used as injury antiseptics and injury-treatment agents, the polyhexamethylene biguanide proposed by the invention has a higher mean molecular weight Mw and exhibits an enhanced microbicidal action and, simultaneously, lower toxicity, as well as being free of side-effects on the central nervous system.

#### (57) Zusammenfassung

Gegenstand sind Antiinfektiva, wie antimikrobielle Mittel auf Basis von Poly(hexamethylen)biguanid mit einem mittleren Molekulargewicht Mw von 2.900 bis 15.000, vorzugsweise 3.000 bis 8.000, insbesondere 3.200 bis 5.000, die vorzugsweise in Form eines Wundantiseptikums und/oder eines Wundbehandlungsmittels oder eines Mittels zur antimikrobiellen, antiviralen und/oder antiparasitären Behandlung, vorzugsweise durch intravenöse Verabreichung eingesetzt werden können. Die Anwendungskonzentration des Poly(hexamethylen)biguanids als Wundantiseptikum und/oder Wundbehandlungsmittel beträgt geeigneterweise 0,001 bis 0,05 Gew.-%, insbesondere 0,005 bis 0,012 Gew.%. Gegenüber den bekannten Desinfektionsmitteln auf Basis von Poly(hexamethylen)biguanid, die als Wundantiseptikum und Wundbehandlungsmittel eingesetzt wurden, besitzt das erfindungsgemäß angewandte Poly(hexamethylen)biguanid ein höheres mittleres Molekulargewicht Mw und zeigt eine gesteigerte mikrobizide Wirksamkeit bei gleichzeitig geringerer Toxizität und ist frei von Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem.

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT Österreich AU Australien	GA GB	•			Mauretanien
		:	Gabon Vereinigtes Königreich	MIR MIW	Malawi
BB Barbados	GE		Georgien	NE	Niger
BE Belgien	GN		Guinea		Niederlande
BF Burkina Fase			Griechenland	NO	Norwegen
BG Bulgarien	ĤŪ		Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ Benin	IE IE		Iriand	PL	Polen
BR Brasilien	Tr.		Italien	PT	Portugal
BY Belanus	JР			RO	Rumänien
	KE	,	Japan V	RU	
CA Kanada			Keuya		Russische Föderation
CF Zentrale Afr	kanische Republik KG		Kirgisistan	SD	Sudan
CG Kongo	KP	,	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH Schweiz	KR	Ł	Republik Korea	SI	Slowenien
CI Côte d'Ivoir	: KZ	;	Kasachstan	SK	Slowakei
CM Kamerun	· u		Liechtenstein	SN	Senegal
CN China	LK		Sri Lanka	TD	Tschad
CS Tschechoslo	wakei LU		Luxemburg	TG	Togo
CZ Tschechische			Lettland	TJ	Tadschikistan
DE Deutschland	MC		Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK Dänemark	ME		Republik Moldau	ÜA	Ukraine
ES Spanien	MG		Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
_			-	UZ	Usbekistan
FI Finnland	ML	_	Mali		
FR Frankreich	MN	•	Mongolei	VN	Vietnam

1

#### Antiinfektivum

### Technisches Gebiet

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Antiinfektivum auf Basis von Poly(hexamethylen)biguanid, insbesondere in Form eines Wundantiseptikums und/oder eines Wundbehandlungsmittels und/oder einer Lösung zur intravenösen Verabreichung, sowie die Verwendung des Poly(hexamethylen)biguanids zur Herstellung eines Antiinfektivums, wie eines Desinfektionsmittels, eines Wundantiseptikums und/oder Wundbehandlungsmittels sowie eines antimikrobiellen, antiviralen und/oder antiparasitären Mittels, vorzugsweise für intravenöse Verabreichung.

#### Stand der Technik

Aus dem Stand der Technik ist bekannt, daß Poly(hexamethylen)biguanid (PHMB) eine bakterizide und fungizide Wirkung aufweist (vgl. z.B. GB-PS 12 02 495). PHMB wird daher in vielen Bereichen als Desinfektionsmittel z.B. in Form von Lösungen oder Sprays eingesetzt. Anwendung finden sie z.B. in der Lebensmittelindustrie zur Reinigung und Desinfektion von Räumen und Geräten, zur Stabilisierung von Getränken und zur Reinigung und Stabilisierung von Wasser, z.B. auch in Schwimmbädern zur Bekämpfung von Algen- und Bakterienwuchs. Aus der DE-OS 35 37 627 ist bekannt, daß durch Kombination von PHMB mit einem Molekulargewicht von 1.700 bis 2.500 mit einer geringen Menge Polyethylenglycol Desinfektionsmittel erhalten werden, die auch als lokale Antiseptika in der Wundbehandlung eingesetzt werden. Als PHMB geeignet ist gemäß dieser DE-OS z.B. das PHMB, das als Hydrochlorid unter dem Warenzeichen Vantocil<sup>R</sup> IB von der ICI vertrieben wird.

In der EP 04 50 117 wird eine Ringerlösung und deren Anwendung als bakterizid wirkendes lokales Wundbehandlungsmedikament beschrieben, wobei die lactatfreie Ringerlösung zusätzlich 0,1 % - 0,2 % eines Konzentrates gelöst enthält, das aus einer 20 %igen wässrigen Poly(hexamethylen)biguanid-Hydrochlorid-Lösung besteht, in der pro 100 ml 1 g Polyethylenglycol mit einem Molekulargewicht von etwa 4.000 gelöst ist. Als PHMB wird ebenfalls lediglich das unter dem Warenzeichen Vantocil<sup>R</sup> IB der Firma ICI vertriebene Produkt als geeignet beschrieben. Unter dem Warenzeichen Lavasept<sup>R</sup> ist ein Produkt für die Wundheilung bekannt, wobei das Lavasept-Konzentrat eine wässrige Lösung von 20 Gew.-% PHMB und 1 Gew.-% Polyethylenglycol 4.000 darstellt und das PHMB das Handelsprodukt Vantocil<sup>R</sup> IB der Firma ICI ist.

In der US-PS 4 758 595 (1) werden Lösungen beschrieben, die eine mikrobizid oder fungizid wirksame Menge eines Biguanides oder eines wasserlöslichen Salzes desselben in einer Menge von 0,000001 bis 0,0003 Gew.-% enthalten, die für Kontaktlinsen, ophthalmologische Produkte und dermatologische Formulierungen, die nahe des Auges angewendet werden, eingesetzt werden.

Aus der GB-PS 1 432 345 (2) sind Zusammensetzungen für die Verwendung in Verbindung mit Augen und Kontaktlinsen bekannt, die mindestens ein ophthalmisch akzeptables polymeres Biguanid enthalten.

#### Darstellung der Erfindung

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Antiinfektivum bereitzustellen, das insbesondere als Wundantiseptikum und/oder als Wundbehandlungsmittel sowie zur Prophylaxe und Behandlung von Infektionen, wie als antimikrobielles, antivirales und/oder antiparasitäres Mittel eingesetzt werden kann, und das den bekannten Desinfektionsmitteln bzw. antimikrobiellen Mitteln gegenüber hinsichtlich der Wirksamkeit überlegen ist und gleichzeitig eine geringere Toxizität besitzt.

Erfindungsgemäß wurde überraschend gefunden, daß Poly(hexamethylen)biguanid mit einem Molekulargewicht, das höher ist als das Molekulargewicht des Poly(hexamethylen)biguanid, wie es in dem aus der DE-OS 35 37 627 und der EP 04 50 117 bekannten Stand der Technik eingesetzt wurde, bzw. daß Poly(hexamethylen)biguanid, wie es in dem aus der DE-OS 35 37 627 und der EP 0 450 117 bekannten Stand der Technik eingesetzt wurde, aus dem jedoch die niedermolekularen Bestandteile abgetrennt worden waren, eine dem bisher eingesetzten Poly(hexamethylen)biguanid gegenüber gesteigerte mikrobizide Wirkung aufweist, die gleichermaßen an Bakterien sowie an Pilzen und Viren zu beobachten ist. Damit ergibt sich - verglichen mit dem bisher eingesetzten PHMB - für das PHMB mit höherem Molekulargewicht bzw. für das von den niedermolekularen PHMB-Bestandteilen befreite PHMB eine geringere Toxizität bei gleich großer Wirksamkeit. Ferner wurde überraschend gefunden, daß die schweren zentralnervösen Störungen, wie sie bei dem bisher eingesetzten PHMB beobachtet werden, bei dem PHMB mit dem höheren Molekulargewicht nicht auftreten.

Erfindungsgemäß wurde überraschend gefunden, daß diese - von Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem freie - gesteigerte Wirksamkeit und geringere Toxizität mit Poly(hexamethylen)biguanid mit einem mittleren Molekulargewicht Mw im Bereich von 2.900 bis 15.000 erzielt werden kann. Besonders bevorzugt ist ein Poly(hexamethylen)biguanid mit einem mittleren Molekulargewicht Mw im Bereich von 3.000 bis 8.000 und insbesondere mit einem PHMB mit einem mittleren Molekulargewicht Mw im Bereich von 3.200 bis 5.000, z.B. PHMB mit einem mittleren Molekulargewicht Mw von 3.500, von 4.000 oder von 4.500. Die Molekulargewichtsbestimmung erfolgte auf viskosimetrischem Wege. Das erfindungsgemäß eingesetzte PHMB mit den genannten mittleren Molekulargewichten ist eine lediglich minimal toxische wasserlösliche Substanz, die weitestgehend von toxischen niedermolekularen Bestandteilen des PHMB bzw. dessen Synthesevorstufen oder dessen Derivaten befreit ist.

Die Herstellung des erfindungsgemäß verwendeten Poly(hexamethylen)biguanids erfolgt dadurch, daß man in an sich bekannter Weise Poly(hexamethylen)biguanid herstellt, z.B. wie es in der DE-PS 16 20 938 oder der GB-PS 12 02 495, auf deren Offenbarung hiermit in vollem Umfang Bezug genommen wird, beschrieben ist, und in an sich bekannter Weise den unerwünschten Molekulargewichtsanteil aus dem erhaltenen PHMB abtrennt, z.B. durch Dialyse, Molekularfiltration, HPLC, Gel-Permeations-Chromatographie (GPC), fraktionierte Fällung und dergleichen.

Die Herstellung kann auch so durchgeführt werden, daß man aus einem handelsüblichen PHMB, wie z.B. aus Vantocil<sup>R</sup> IB oder Arlagard E oder anderen Handelsprodukten, die unerwünschte toxische, niedermolekulare Fraktion in der vorstehend beschriebenen Weise abtrennt.

Das erfindungsgemäß eingesetzte PHMB liegt in freier Form oder in Form eines wasserlöslichen Salzes, z.B. als Hydrochlorid, als Pulver (z.B. gefriergetrocknet) in 100 %iger Konzentration oder in wässriger Lösung vor. Es ist in Konzentrationen bis 40 Gew.-%, z.B. von 2 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise 3 bis 30 Gew.-%, insbesondere 4 bis 20 Gew.-%, z.B. 4 Gew.-%, 4,5 Gew.-%, 5 Gew.-%, 6 Gew.-% oder 20 Gew.-% in der wässrigen Lösung (d.h. als Konzentrat) verfügbar.

Unter "PHMB" wird hierin sowohl das Poly(hexamethylen)biguanid als auch das Poly(hexamethylen)biguanid in Form eines wasserlöslichen Salzes verstanden.

Die Konzentration, in der das erfindungsgemäß verwendete PHMB bzw. die wässrige Lösung des PHMB in den erfindungsgemäßen Antiinfektiva, wie z.B. antimikrobiellen Mitteln enthalten ist, hängt von dem beabsichtigten Verwendungszweck des erfindungsgemäßen Antiinfektivum ab. Geeignete Konzentrationen liegen im allgemeinen im Bereich von 0,001 bis 0,05 Gew.-%, vorzugsweise im Bereich von 0,004 bis 0,03 Gew.-%, insbesondere im Bereich

von 0,005 bis 0,012 Gew.-%, beispielsweise 0,005 Gew.-%, 0,006 Gew.-% oder 0,012 Gew.-%.

Die erfindungsgemäßen Antiinfektiva können die Oberflächenspannung herabsetzende Tenside, wie z.B. Polyethylenglycol, enthalten. Vorzugsweise wird Polyethylenglycol mit einem Molekulargewicht von 1.500 bis 6.000 und insbesondere ein solches Polyethylenglycol mit einem Molekulargewicht von 4.000, wie es unter dem Warenzeichen Lutrol<sup>R</sup> E4.000 von der Firma BASF AG vertrieben wird, angewandt. Das Verhältnis von PHMB zu dem Tensid liegt geeigneterweise im Bereich von 6:1 bis 24:1, vorzugsweise im Bereich von 12:1 bis 22:1 und beträgt insbesondere 20:1.

Die erfindungsgemäßen Antiinfektiva können z.B. als Desinfektionsmittel, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Infektionen, als antimikrobielle Mittel, als antivirale Mittel, als antiparasitäre Mittel, als Wundantiseptika und/oder als Wundbehandlungsmittel angewandt werden und werden bevorzugt als Wundantiseptikum und/oder Wundbehandlungsmittel und/oder zur antimikrobiellen, antiviralen und/oder antiparasitären Behandlung eingesetzt. Sie können auf verschiedene Weise angewandt werden, wie z.B. lokal oder systemisch, oral, rektal, vaginal oder intravenös, vorzugsweise intravenös. Sie finden bei Mensch und Tier, vorzugsweise bei Menschen Anwendung. Bevorzugt ist ihre Verwendung zur antimikrobiellen, antiviralen und/oder antiparasitären Behandlung durch intravenöse Verabreichung, insbesondere zur antimikrobiellen Behandlung durch intravenöse Verabreichung.

Abhängig von der vorgesehenen Verwendung können die erfindungsgemäßen Mittel in verschiedenen Anwendungsformen bzw. pharmazeutischen Zubereitungsformen vorliegen, wie z.B. in Form von wässrigen Lösungen (gegebenenfalls mit einem Gehalt an lactatfreier Ringerlösung oder Kochsalzlösung, vorzugsweise lactatfreier Ringerlösung), Emulsionen, Suspensionen, Gelen, Salben oder Cremes, Tabletten, Kapseln, Dragées,

Suppositorien und dergleichen. In diesen Zubereitungsformen sind zusätzlich die zur Herstellung der jeweiligen Zubereitungsform notwendigen üblichen Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten.

Die erfindungsgemäßen Mittel besitzen zusätzlich zu der besseren Wirksamkeit gegenüber den bekannten Mitteln auf Basis von PHMB mit niedrigerem Molekulargewicht, eine bessere Verträglichkeit und Gewebekompatibilität, zeigen keine Resistenzbildung, bewirken keine zentralnervösen Störungen (Lähmungserscheinungen) oder andere systemische Nebenwirkungen und sind weniger toxisch als die in der DE-OS 35 37 627 eingesetzten Desinfektionsmittel auf Basis von PHMB mit einem Molekulargewicht von 1.700 bis 2.500 sowie das Handelsprodukt Lavasept<sup>R</sup> (PHMB, M<sub>W</sub> 2.610). Während bei dem bisher verwendeten Handelsprodukt Lavasept<sup>R</sup> mit PHMB (Polyhexanidium) mit einem mittleren Molekulargewicht M<sub>W</sub> von 2.610 eine 10 %ige Hämolyse bereits bei 0,21 % im Blut erfolgte, tritt bei Verwendung von PHMB mit mittlerem Molekulargewicht M<sub>W</sub> 4.000 eine 10 %ige Hämolyse erst bei 0,5 % im Blut auf.

Zur Verwendung als Wundantiseptikum und/oder als Wundbehandlungsmittel wird das erfindungsgemäß angewandte Poly(hexamethylen)biguanid bzw. die vorstehend genannte konzentrierte wässrige Lösung des PHMB mit Wasser, lactatfreier Ringerlösung oder Kochsalzlösung, vorzugsweise mit lactatfreier Ringerlösung, verdünnt. Für diese Verwendung geeignete Konzentrationen des erfindungsgemäßen PHMB in Wasser, lactatfreier Ringerlösung oder Kochsalzlösung liegen im allgemeinen im Bereich von 0,001 bis 0,05 Gew.-%, vorzugsweise im Bereich von 0,004 bis 0,03 Gew.-% und insbesondere im Bereich von 0,005 bis 0,012 Gew.-%, z. B. betragen sie 0,005 Gew.-%, 0,006 Gew.-% oder 0,012 Gew.-%. In dieser Konzentration zeigen die erfindungsgemäßen Mittel eine ausgezeichnete mikrobistatische bzw. mikrobizide Wirksamkeit gegen alle klinisch relevanten Keime, wie Staphylokokken, Coli, Pseudomonas, Proteus, Aerobier und Anaerobier, Pilze, Viren, Amöben,

Protozoen, wie z.B. Leichmanien, und andere Parasiten, die auch in Gegenwart von Eiweiß praktisch nicht gemindert wird.

Die Kochsalzlösung kann als 0,4 bis 1,2 Gew.-%ige Lösung eingesetzt werden. Vorzugsweise wird jedoch physiologische, d.h. 0,9 %ige Kochsalzlösung angewandt.

Aufgrund der vorstehend genannten überraschenden Eigenschaften der erfindungsgemäßen Mittel können diese Mittel überall dort eingesetzt werden, wo bereits die bekannten Poly(hexamethylen)biguanid enthaltenden Desinfektionsmittel eingesetzt werden, wobei es jedoch zur Erzielung von vergleichbaren gewünschten Ergebnissen möglich ist, aufgrund der Eigenschaften des erfindungsgemäß angewandten PHMB die erfindungsgemäßen Antiinfektiva bzw. antimikrobiellen Mittel in erheblich geringeren Konzentrationen anzuwenden als die bekannten Desinfektionsmittel. Zudem ergibt sich für die erfindungsgemäßen Wundantiseptika und Wundbehandlungsmittel eine bessere Gewebeverträglichkeit und erheblich geringere Toxizität. Das erfindungsgemäß angewandte PHMB wird zudem in geringerem Maße resorbiert als die bisher für diese Zwecke verwendeten Poly(hexamethylen)biguanide. Auch bei längerer Anwendung der erfindungsgemäßen Lösung ist keine Veränderung der guten Gewebeverträglichkeit zu beobachten. So treten bei längerer Behandlung weder auf den Wunden noch auf der Haut lokale Reizerscheinungen auf. Die erfindungsgemäßen Mittel können daher als lokale Antiseptika und zur Wundbehandlung bzw. zur Wundheilung in vielen Gebieten der Medizin eingesetzt werden. So können die erfindungsgemäßen Lösungen bei den verschiedenen chirurgischen Infektionen, wie z.B. bei chronischen Knocheninfektionen, postoperativen Infektionsquellen nach Osteosynthese. bei Weichteilinfektionen, wie z.B. bei Operationswunden nach Appendektomie oder Abdominaleingriffen, Haut- und Subcutis- und tieferen Weichteilabszessen oder Hand- und Fingerinfektionen, bei Peritonitis und infektionsgefährdeten Abdominaleingriffen sowie bei verschiedenen Infektionen aus der zahnärztlichen

Chirurgie, wie z.B. nach Entfernung infizierter Zähne und Zysten, Denditio difficilis, infizierten Zahnfleischtaschen oder Alveolen, Osteomyelitis des Kieferknochens und dentogenen Kieferhöhlenentzündungen angewandt werden, wie auch eine prophylaktische Anwendung als Wundspülung während der Operation das Einsatzgebiet sein kann.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Mittel kann in Form von Spülungen von Herden als Vorbereitung zur Herdausräumung, Wundspülungen, als peroperative Spülungen oder auch als Spülungen während der Operation, in Form von mit der erfindungsgemäßen Lösung getränkten Tamponaten (z.B. in der zahnärztlichen Chirurgie) oder Longetten (z.B. zur Abdeckung von postoperativ offengelassenen Wunden) und dergleichen erfolgen.

Beim therapeutischen Gebrauch wird eine intermittierende Anwendung bevorzugt, wobei infizierte Wunden ein- bis dreimal täglich entsprechend den therapeutischen Anforderungen mit dem erfindungsgemäßen Mittel getränkt oder gespült werden. Zudem kann das erfindungsgemäße Mittel auch mittels Spül-Saug-Drainage zur Spülung intern angewandt werden. Für die intraoperative Prophylaxe kann das erfindungsgemäße Mittel während der gesamten Operationsdauer zur Spülung des Operationsgebietes sowie zum Abreiben von Implantaten mit Kompressen eingesetzt werden, wobei ohne weiteres Mengen von bis zu 1 bis 2 l appliziert werden können.

Die erfindungsgemäße Lösung ist auch zur Anwendung bei Kontaktlinsen, z.B. Aufbewahrungslösung der Kontaktlinsen oder Spüllösung für Kontaktlinsen, und als Augenspüllösung geeignet.

Zur Prophylaxe und Behandlung von Infektionen bzw. zur antimikrobiellen Behandlung von Mensch und Tier durch intravenöse Verabreichung wird das erfindungsgemäß angewandte PHMB bzw. die vorstehend genannte konzentrierte wässrige Lösung des erfindungsgemäß angewandten PHMB mit Wasser,

Kochsalzlösung oder lactatfreier Ringerlösung, vorzugsweise lactatfreier Ringerlösung verdünnt. Geeignete Konzentrationen des erfindungsgemäßen PHMB in Wasser, Kochsalz oder lactatfreier Ringerlösung liegen für diese Verwendung im allgemeinen im Bereich von 0,000001 bis 0,05 Gew.-%, vorzugsweise im Bereich von 0,0001 bis 0,03 Gew.-% und insbesondere im Bereich von 0,001 bis 0,01 Gew.-%, und betragen beispielsweise 0,00005 Gew.-%, 0,0005 Gew.-%, 0,005 Gew.-%, 0,0012 Gew.-% oder 0,01 Gew.-%. In dieser Konzentration zeigen die erfindungsgemäßen intravenös verabreichten Lösungen eine ausgezeichnete mikrobistatische bzw. mikrobizide Wirksamkeit gegen alle klinisch relevanten Keime, wie Staphylokokken, Coli, Pseudomonas, Proteus, Aerobier und Anaerobier, Pilze, Viren, Amöben, Protozoen, wie z.B. Leichmanien, und andere Parasiten, die auch in Gegenwart von Eiweiß praktisch nicht gemindert wird.

Für die intravenöse Verabreichung können die Lösungen auch die vorstehend genannten, die Oberflächenspannung herabsetzenden Tenside enthalten, sind jedoch vorzugsweise frei von diesen Tensiden. In diesen Lösungen können ferner gegebenenfalls zusätzlich übliche Elektrolyte sowie übliche Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten sein. Diese intravenös zu verabreichenden Lösungen sind zur Prophylaxe und/oder zur Behandlung von Infektionen, die durch klinisch relevante Keime, wie Staphylokokken, Coli, Pseudomonas, Proteus, Anaerobier. Pilze und Viren hervorgerufen werden, geeignet. Besonders geeignet sind die zur Prophylaxe und Behandlung von mikrobiellen Infektionen, die durch Anaerobier. Aerobier, Pilze, Viren, Protozoen und andere Parasiten hervorgerufen werden. Bei Untersuchungen wurde überraschend gefunden, daß bei der intravenösen Verwendung der erfindungsgemäßen Lösungen Lähmungserscheinungen, d.h. zentralnervöse Störungen, wie sie bei Verwendung von Lavasept-Lösungen bzw. Lösungen, die PHMB mit einem mittleren Molekulargewicht M<sub>w</sub> von 2.610, die auch niedermolekulare Bestandteile des PHMB beinhalten, enthalten, auftreten, nicht beobachtet werden. Diese erfindungsgemäßen Lösungen sind daher nicht nur lediglich minimal toxisch und weisen eine bessere Wirksamkeit auf, sondern

sind auch überraschend erheblich besser verträglich als die beschriebenen bekannten Lösungen auf Basis PHMB mit mittlerem Molekulargewicht  $M_{\rm W}$  von 1.700 bis 2.600.

Die intravenös zu verabreichenden Lösungen können geeigneterweise in einer Dosierung von 0,001 bis 20 ml/kg Körpergewicht, beispielsweise in Dosen von 0,01 ml/kg Körpergewicht oder 10 ml/kg Körpergewicht angewandt werden.

# Erläuterung der Figuren

- Fig. 1 veranschaulicht die Molekulargewichtsverteilung von erfindungsgemäß angewandtem PHMB mit  $M_{\rm W}$  4.000 und handelsüblichem PHMB mit  $M_{\rm W}$  2.600,
- Fig. 2 veranschaulicht Ergebnisse des Hämolysetests.

#### Wege zur Ausführung der Erfindung

Die nachfolgenden Beispiele dienen der Erläuterung der vorliegenden Erfindung.

#### Beispiel 1

Aus Poly(hexamethylen)biguanid mit einem mittleren Molekulargewicht  $M_{\rm w}$  von 3.500, Polyethylenglycol 4.000 (Lutro<sup>R</sup> E 4000, BASF AG) und Wasser wurde durch Vermischen derselben eine erfindungsgemäße Lösung der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Poly(hexamethylen)biguanid-Hydrochlorid, M <sub>w</sub> 3.500	6	Gew%
Polyethylenglycol, M <sub>w</sub> 4.000	0,3	Gew%
Wasser	93,7	Gew%

Das angewandte Poly(hexamethylen)biguanid-Hydrochlorid wurde in an sich bekannter Weise durch fraktionierte Filtration aus dem handelsüblichen Poly(hexamethylen)biguanid-Produkt Vantocil<sup>R</sup> IB oder Arlagard E der Firma ICI abgetrennt. Vantocil IB bzw. Arlagard E ist eine wässrige Lösung, die als Wirkstoff 20 % Poly(hexamethylen)biguanid-Hydrochlorid enthält.

# Beispiel 2

Zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Lösung wurde Beispiel 1 wiederholt mit der Ausnahme, daß anstelle des PHMB-Hydrochlorids das entsprechende PHMB eingesetzt wurde.

#### Beispiel 3

Zur Herstellung eines Wundantiseptikums und Wundbehandlungsmittels wurden 0.2~% der in Beispiel 1 oder Beispiel 2 hergestellten Lösung mit lactatfreier Ringerlösung auf eine Endkonzentration an PHMB ( $M_w$  3.500) von 0.012~Gew.-% verdünnt.

#### Beispiel 4

Aus PHMB mit einem Molekulargewicht von 3.500, Polyethylenglycol 4.000 und Wasser, wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben durch Vermischen der Bestandteile eine erfindungsgemäße Lösung der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Poly(hexamethylen)biguanid-Hydrochlorid, M <sub>w</sub> 3.500	20	Gew%
Polyethylenglycol, M <sub>w</sub> 4.000	1,0	Gew%
Wasser	79	Gew%

Als PHMB und Polyethylenglycol wurden die bereits in Beispiel 1 angewandten Produkte eingesetzt.

# Beispiel 5

Aus PHMB-Hydrochlorid und Polyethylenglycol, wie sie in den Beispielen 1 und 4 angewandt wurden, sowie Wasser, wurde durch Vermischen derselben, wie es in Beispiel 1 beschrieben wurde, eine erfindungsgemäße Lösung der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Poly(hexamethylen)biguanid-Hydrochl	orid, M <sub>w</sub> 3.500	5	Gew%
Polyethylenglycol, M <sub>w</sub> 4.000		0,3	Gew%
Wasser	•	94,7	Gew%

#### Beispiel 6

Zur Herstellung einer weiteren erfindungsgemäßen Lösung wurde Beispiel 1 wiederholt mit der Ausnahme, daß anstelle des dort verwendeten PHMB-Hydrochlorids,  $M_{\rm W}$  3500, PHMB mit einem mittleren Molekulargewicht  $M_{\rm W}$  4000, das ebenfalls wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt worden war, angewandt wurde. Aus Figur 1 ist die Molekulargewichtsverteilung von PHMB,  $M_{\rm W}$  4.000, im Vergleich zum handelsüblichen PHMB,  $M_{\rm W}$  2.600, ersichtlich.

# Beispiel 7

Zur Herstellung einer weiteren erfindungsgemäßen Lösung wurde Beispiel 4 wiederholt mit der Ausnahme, daß anstelle des dort verwendeten PHMB-Hydrochlorids mit  $M_{\rm W}$  3.500 ein in gleicher Weise hergestelltes PHMB-Hydrochlorid mit  $M_{\rm W}$  5.000 angewandt wurde.

# Beispiel 8

Gemäß diesem Beispiel wurde zu Vergleichszwecken die mikrobizide Wirkung des erfindungsgemäß eingesetzten PHMB mit einem Molekulargewicht von  $M_w$  3.500 der mikrobiziden Wirkung von Vantocil<sup>R</sup> IB gegenübergestellt. Alle Untersuchungen wurden gemäß der DGHM-Richtlinie I/2.3 (quantitative Suspension) durchgeführt. Die lg-Reduktionsfaktoren (Rf) sind aus Einzelwerten gemittelt. In diesen Tests wurde stets mit 3% Tween 80 + 3% Saponin + 0,1% Histidin + 0,1% Cystein inaktiviert. Die bei diesen Untersuchungen erhaltenen Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 1 zusammengestellt. Dabei bedeuten:

- A Vantocil<sup>R</sup> IB, 20 Gew.-%iges PHMB, M<sub>W</sub> 2.610
- B 5 Gew.-%ige Lösung von PHMB, M<sub>w</sub> 2.610
- C 6 Gew.-%ige wässrige Lösung von PHMB, M<sub>w</sub> 3.500

Diese Lösungen wurden in der nachfolgend angegebenen Konzentration gegenüber den jeweiligen Testkeimen und unter Anwendung der ebenfalls angegebenen Einwirkungszeiten geprüft.

# Tabelle 1

a)	Testkeim: S. aureus, Einwir	kzeit 2 Minuten		
	Konzentration (%)	Rf "A"	Rf "B"	Rf "C"
= =	0.2	2,0	1,0	2,0
	0,1	1,1	0,95	1,1
	0,05	1	0,85	1
	0,01	0,95	0,8	0,9
b)	Testkeim: S. aureus, Einwir	kzeit 30 Minuten		
	Konzentration (%)	Rf "A"	Rf "B"	Rf "C"
	0,2	>5	>5	>5
	0,1	>5	>5	>5
	0,05	4,5	4,0	4,8
	0,01	3,0	1,5	3,0
c)	Testkeim: P. aeruginosa, Ei	nwirkzeit 1/2 Minu		
	Konzentration (%)	Rf "A"	Rf "B"	Rf "C"
	0,2	0,3	0,0	0,3
d)	Testkeim: P. aeruginosa, Ei	nwirkzeit 2 Minute	<b>n</b>	
	Konzentration (%)	Rf "A"	Rf "B"	Rf "C"
	0,2	1,5	0,2	1,5
	0,1	1,4	0,0	1,4
	0,01	0,2	0,0	0,2
			•	
e)	Testkeim: P. aeruginosa, Ei	inwirkzeit 30 Minut	en	
	Konzentration (%)	Rf "A"	Rf "B"	Rf "C"
	0,2	>5	>5	>5
	0,1	>5	>5	>5
	0,05	>5	2,8	>5

# Beispiel 9

Ebenfalls zu Vergleichszwecken, jedoch unter Belastung wurden die folgenden quantitativen Suspensionstests, gemäß DGHM-Richtlinie I/2.3 durchgeführt. In den nachfölgenden Tabellen 2 und 3 sind die bei diesen Tests erhaltenen Ergebnisse zusammen mit den jeweils als Belastung eingesetzten Substraten und den Prüfkonzentrationen der jeweilig angewandten zu prüfenden bzw. zu vergleichenden Prüfsubstanzen zusammengestellt. Die lg-Reduktionsfaktoren sind aus Einzelwerten gemittelt und bei den Tests wurde stets mit 3% Tween 80 + 3% Saponin + 0,1% Histidin + 0,1% Cystein inaktiviert.

#### Tabelle 2

Testkeim: S. aureus

Belastung: 1% Albumin

Prüf-Konzentration: 0,125 Gew.-% in lactatfreier Ringerlösung

Prüfsubstanz A: Lavasept, enthält 20 % PHMB, Mw 2.610

Prüfsubstanz C: Lösung gemäß Beispiel 4

Einwirkzeit (Min)	Rf "A"	Rf "C"	Ringer
1	4,0	>5	0
5	1,5	3,7	0
15	0	1,5	0

#### Tabelle 3

Testkeim: S. aureus

Belastung: 20% Blut

Prüf-Konzentration: 0,2 Gew.-% in lactatfreier Ringerlösung

Prüfsubstanz A: Lavasept enthält 20% PHMB, Mw 2.610

Prüfsubstanz C: Lösung gemäß Beispiel 5

Zeit (Min)	Rf "A"	Rf "C"
2	1,2	1,2
15	2,0	2,1
30	2,2	2,2

#### Beispiel 10

Zum Nachweis der überraschenden Überlegenheit des erfindungsgemäß eingesetzten PHMB mit einem Molekulargewicht M<sub>w</sub> von 3.500 gegenüber dem bekannten Lavasept mit einem PHMB mit einem Molekulargewicht M<sub>w</sub> von 2.500 wurde das erfindungsgemäß angewandte PHMB, M<sub>w</sub> 3.500, hinsichtlich der bakteriziden Wirksamkeit und der Toxizität dem PHMB mit einem M<sub>w</sub> 2.500 gegenübergestellt. Die Untersuchungen zur Toxizität (Hämolysetest) wurden in folgender Weise durchgeführt:

Es wurde geprüft, ob bei Inkubation von Humanblut mit den Prüflösungen Hämoglobin freigesetzt wird. Folgende Lösungen wurden in Anlehnung an die Methode von H. Kreuzer, AMI-Berichte I/81, S. 14, geprüft:

- 1 ml frisches Citratblut und 1 ml 1 %ige Saponinlösung (in 0,9 %iger NaCl-Lösung gelöst)
  - 1 ml frisches Citratblut und 1 ml 0,9 %ige NaCl-Lösung

- 1 ml frisches Citratblut und 1 ml Prüflösung
- 1 ml frisches Citratblut und 1 ml Ringer-Lösung.

Die Gemische wurden 45 Minuten bei 37°C inkubiert und anschließend 5 Minuten bei 1000 g zentrifugiert. Der Hämoglobintest des Gemisches mit Saponin entspricht einer 100 %igen Hämolyse, der Hämoglobingehalt des Gemisches mit physiologischer NaCl-Lösung gilt als Null-Wert.

Bei diesen Untersuchungen wurde gefunden, daß die bakterizide Wirkung um das 3,3fache anstieg, wenn das Molekulargewicht des Poly(hexamethylen)biguanids von 2.500 auf 3.500 anstieg, während die zur Hämolyse notwendige Konzentration lediglich um das 2fache stieg. Die Hämolyse wurde durch die Untersuchung der hämolytischen Aktivität der beiden Poly(hexamethylen)biguanide mit unterschiedlichem Molekulargewicht unter Berücksichtigung ihrer bakteriziden Wirksamkeit bestimmt.

# Beispiel 11

Zum Nachweis der überraschenden Überlegenheit des erfindungsgemäß eingesetzten PHMB gegenüber dem bisher eingesetzten PHMB wurde ein PHMB mit einem mittleren Molekulargewicht M<sub>w</sub> von 4.000 einem bisher angewandten PHMB mit einem Molekulargewicht von 2.610 (vgl. Figur 1 sowie Beispiel 6) gegenübergestellt. Die Untersuchungen zur Toxizität (Hämolysetest) wurden in der folgenden Weise durchgeführt:

Es wurde geprüft, ob bei Inkubation von Humanblut mit den Prüflösungen Hämoglobin freigesetzt wird. Folgende Lösungen wurden in Anlehnung an die Methode von H. Kreuzer, AMI-Berichte I/81, S. 14, geprüft:

1 ml frisches Citratblut und 1 ml 1 %ige Saponinlösung (in 0,9 %iger NaCl-Lösung gelöst)

- 1 ml frisches Citratblut und 1 ml 0,9 %ige NaCl-Lösung
- 1 ml frisches Citratblut und 1 ml Prüflösung
  - 1 ml frisches Citratblut und 1 ml Ringer-Lösung.

Die Gemische wurden 45 Minuten bei 37°C inkubiert und anschließend 5 Minuten bei 1000 g zentrifugiert. Der Hämoglobintest des Gemisches mit Saponin entspricht einer 100 %igen Hämolyse, der Hämoglobingehalt des Gemisches mit physiologischer NaCl-Lösung gilt als Null-Wert.

Die bei den Untersuchungen erhaltenen Ergebnisse sind aus der beiliegenden Figur 2 ersichtlich.

Die Ergebnisse zeigen, daß während bei dem bisher verwendeten PHMB, z.B Lavasept<sup>R</sup> mit einem mittleren Molekulargewicht M<sub>w</sub> 2.610 eine 10 %ige Hämolyse bereits bei 0,21 % im Blut erfolgte, bei Verwendung von PHMB (Lösung gemäß Beispiel 6) mit einem mittleren Molekulargewicht M<sub>w</sub> 4.000 eine 10 %ige Hämolyse erst bei 0,5 % PHMB, M<sub>w</sub> 4.000, im Blut erfolgte.

# Beispiel 12

Aus PHMB mit einem mittleren Molekulargewicht  $M_{\rm W}$  4.000 und Wasser wurde durch Vermischen derselben eine erfindungsgemäße Lösung der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

PHMB,  $M_w 4.000$ 

4 Gew.-%

Wasser

96 Gew.-%.

Das angewandte PHMB wurde gemäß der in Beispiel 1 beschriebenen Weise erhalten.

19

#### Beispiel 13

Aus PHMB mit einem mittleren Molekulargewicht  $M_{\rm w}$  5.000 und Wasser wurde durch Vermischen derselben eine erfindungsgemäße Lösung der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

PHMB, M<sub>w</sub> 5:000

4,2 Gew.-%

Wasser

95,8 Gew.-%.

Das angewandte PHMB wurde gemäß der im Beispiel 1 beschriebenen Weise erhalten.

# Beispiel 14

Aus PHMB mit einem mittleren Molekulargewicht M<sub>w</sub> 4.500 und Wasser wurde durch Vermischen derselben eine erfindungsgemäße Lösung der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

PHMB, M<sub>w</sub> 4.500

4,5 Gew.-%

Wasser

95,5 Gew.-%.

Das angewandte PHMB wurde gemäß der im Beispiel 1 beschriebenen Weise erhalten.

#### Beispiel 15

Zur Herstellung einer weiteren erfindungsgemäßen Lösung wurde das Beispiel 1 wiederholt mit der Ausnahme, daß anstelle des dort angewandten PHMB mit einem mittleren Molekulargewicht  $M_{\rm W}$  3.500 PHMB mit einem mittleren Molekulargewicht  $M_{\rm W}$  4.000 verwendet wurde und der Gehalt an Polyethylenglycol ( $M_{\rm W}$  4.000) durch Wasser ersetzt wurde.

# Beispiel 16

Die Untersuchungen, wie sie in Beispiel 8 beschrieben wurden, wurden wiederholt, wobei jedoch als Testlösung "C" die in den Beispielen 12 bis 15 hergestellten Lösungen eingesetzt wurden. Bei diesen Untersuchungen wurden für die Lösungen der Beispiele 12 bis 15 Ergebnisse erhalten, die mit den in Beispiel 8 beschriebenen Ergebnissen vergleichbar waren.

### Beispiel 17

Aus PHMB mit einem mittleren Molekulargewicht M<sub>w</sub> 4.000 und Wasser wurde durch Vermischen derselben eine erfindungsgemäße Lösung der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

PHMB, M<sub>w</sub> 4.000

20 Gew.-%

Wasser

80 Gew.-%.

Das angewandte PHMB wurde gemäß der im Beispiel 1 beschriebenen Weise hergestellt.

#### Beispiel 18

Die in Beispiel 9 beschriebenen Suspensionstests wurden wiederholt, wobei jedoch die folgenden Prüfsubstanzen eingesetzt wurden:

Prüfsubstanz A:

Lavasept, enthaltend 20 % PHMB, M<sub>w</sub> 2.610

Prüfsubstanz C:

Lösung gemäß Beispiel 17

Prüfsubstanz D:

Lavasept, wie es als Prüfsubstanz A verwendet

wurde, jedoch ohne Gehalt an Polyethylenglycol.

Bei diesen Tests wurden Ergebnisse erhalten, die mit den in Beispiel 9 beschriebenen Ergebnissen vergleichbar waren.

#### Beispiel 19

Zur Herstellung einer intravenös zu verabreichenden Lösung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Infektionen bzw. zur antimikrobiellen Behandlung wurden 0,2 % der in Beispiel 15 hergestellten Lösung mit lactatfreier Ringerlösung auf eine Endkonzentration an PHMB, M<sub>w</sub> 4.000, von 0,0012 Gew.-% verdünnt.

#### Beispiel 20

Zur Herstellung einer weiteren intravenös zu verabreichenden Lösung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Infektionen bzw. zur antimikrobiellen Behandlung wurden 0.2~% der in Beispiel 6 hergestellten Lösung mit lactatfreier Ringerlösung auf eine Endkonzentration an PHMB,  $M_w$  4.000, von 0.01~Gew.-% verdünnt.

#### Beispiel 21

Zur Herstellung einer weiteren erfindungsgemäßen intravenös zu verabreichenden Lösung wurden 0.2 % der in Beispiel 14 hergestellten Lösung mit 0.9 % iger Kochsalzlösung auf eine Endkonzentration an PHMB,  $M_{\rm w}$  4.500, von 0.005 Gew.-% verdünnt.

#### Beispiel 22

Zur Herstellung einer weiteren erfindungsgemäßen intravenös zu verabreichenden Lösung wurden 0.2% der in Beispiel 13 hergestellten Lösung mit Wasser auf eine Endkonzentration an PHMB,  $M_w$  5.000, von 0.00005 Gew.-% verdünnt.

22

#### Beispiel 23

Zur Herstellung einer weiteren intravenös zu verabreichenden Lösung wurden 0.2~% der in Beispiel 12 hergestellten Lösung mit lactatfreier Ringerlösung auf eine Endkonzentration an PHMB,  $M_w$  4.000, von 0.0005~Gew-% verdünnt.

# Beispiel 24

Zu Vergleichszwecken wurden die folgenden Lösungen, die hinsichtlich ihrer bioziden Wirksamkeit vergleichbar sind, als intravenöse Lösungen untersucht:

Lösung A:

Lavasept 0,2 % in Ringerlösung (Konzentration

PHMB, M<sub>w</sub> 2.610: 0,04 %)

Lösung B:

Lösung gemäß Beispiel 20 (Konzentration von

PHMB, M<sub>w</sub> 4.000: 0,01 %).

Die Untersuchungen wurden an Wistar-Ratten durchgeführt. Den Ratten wurden die zu untersuchenden Lösungen einmalig, langsam und kontinuierlich in eine Schwanzvene injiziert. Die Ratten wurden in drei verschiedene Gruppen zu je 10 Tieren (je 5 männliche Tiere und 5 weibliche Tiere) eingeteilt, wobei die

Gruppe I 5 ml/kg Körpergewicht der Lösung A,

Gruppe II 10 ml/kg Körpergewicht der Lösung A und

Gruppe III 10 ml/kg Körpergewicht der Lösung B

erhielt. Der Beobachtungszeitraum betrug 14 Tage, wobei Prüfungen 10 Minuten, 1 Stunde, 2 Stunden, 6 Stunden und 24 Stunden nach Verabreichung und dann bis zum Ende der 14tägigen Untersuchungsperiode täglich vorgenommen wurden.

Die Untersuchungen ergaben, daß während bei allen Gruppen vergleichbare Gewichtszunahmen erfolgten, bei Gruppe I bis 2 Stunden nach Verabreichung und bei Gruppe II bis 6 Stunden nach Verabreichung ein typisches Bild von Lähmungserscheinungen (zentralvenöse Störungen) auftrat: stark reduzierte Aktivität, Abdominal- oder Hockposition, abnormaler Gang, abnormale Körperhaltung, herabgesetzter Körper- und Abdominaltonus. Bei der Gruppe III wurden keine Veränderungen beobachtet. Das typische Bild von Lähmungserscheinungen, wie es bei den Gruppen I und II beobachtet wurde, trat bei Gruppe III nicht auf.

### Beispiel 25

#### Herstellung eines Gels:

Aus den folgenden Bestandteilen wurde in üblicher Weise ein erfindungsgemäßes Gel hergestellt:

Ringerlösung (lactatfrei)	965,5 g
PHMB gemäß Beispiel 4	2,0 g
Hydroxyethylzellulose (DAB)	32,5 g.

#### Beispiel 26

Zur Herstellung eines weiteren erfindungsgemäßen Gels wurde Beispiel 25 wiederholt mit der Ausnahme, daß anstelle der PHMB-Lösung gemäß Beispiel 4 die PHMB-Lösung gemäß Beispiel 17 eingesetzt wurde.

24

# Beispiel 27

Aus PHMB mit einem mittleren Molekulargewicht  $M_{\rm w}$  6.000 und Wasser wurde durch Vermischen derselben eine erfindungsgemäße Lösung der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

PHMB, M<sub>w</sub> 5.000

4,2 Gew.-%

Wasser

95,8 Gew.-%.

Das angewandte PHMB wurde gemäß der im Beispiel 1 beschriebenen Weise erhalten.

# Beispiel 28

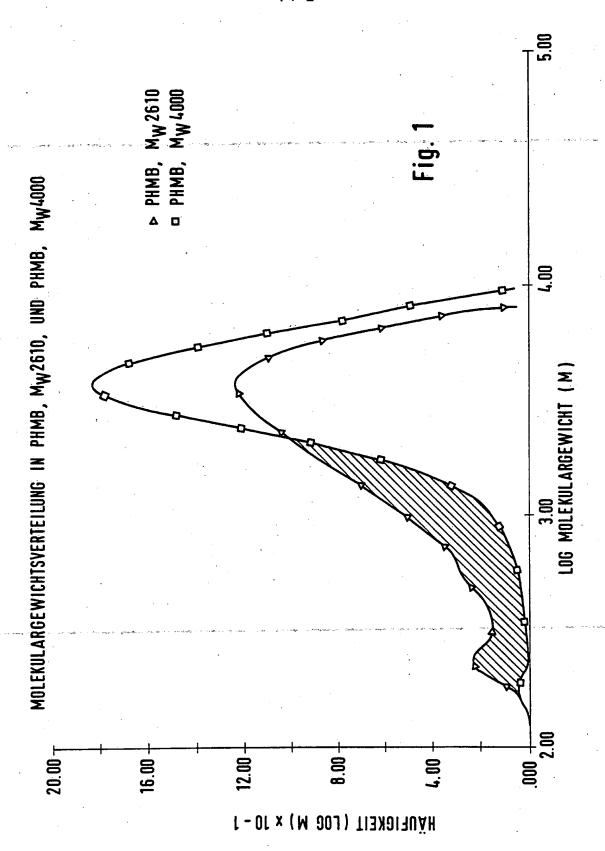
Zur Herstellung einer intravenös zu verabreichenden Lösung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Infektionen bzw. zur antimikrobiellen Behandlung wurden 0.2~% der in Beispiel 27 hergestellten Lösung mit lactatfreier Ringerlösung auf eine Endkonzentration an PHMB,  $M_w$  6.000, von 0.0012~Gew.-% verdünnt.

# Patentansprüche

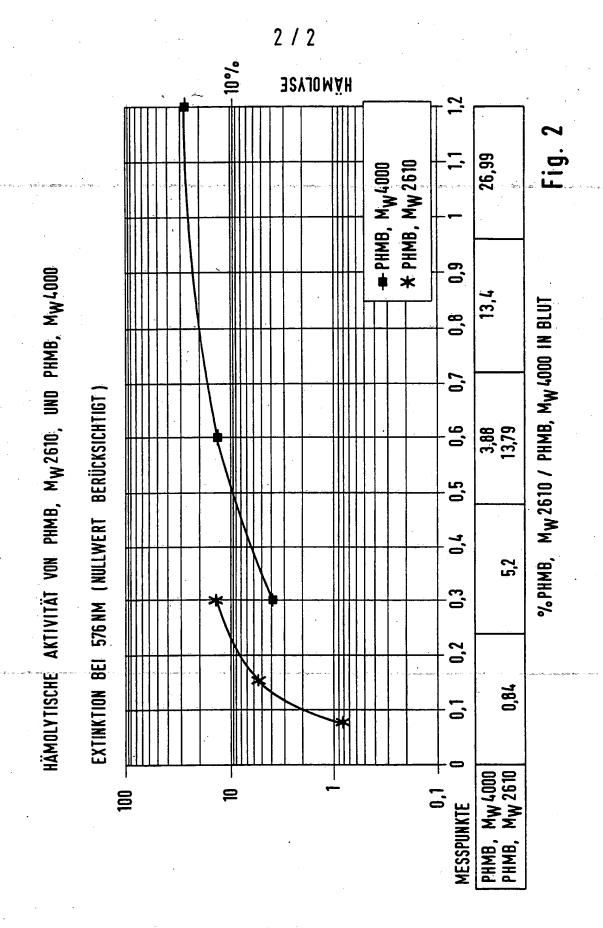
- 1. Antiinfektivum auf Basis von Poly(hexamethylen)biguanid, dadurch gekennzeichnet, daß das Poly(hexamethylen)biguanid ein mittleres Molekurlargewicht Mw von 2.900 bis 15.000 aufweist.
- 2. Antiinfektivum nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das mittlere Molekulargewicht M<sub>w</sub> im Bereich von 3.000 bis 8.000 liegt.
- 3. Antiinfektivum nach Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Poly(hexamethylen)biguanid ein mittleres Molekulargewicht  $M_{\rm w}$  im Bereich von 3.200 bis 5.000 aufweist.
- 4. Antiinfektivum nach einem der Patentansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines Wundantiseptikums und/oder eines Wundbehandlungsmittels vorliegt.
- 5. Antiinfektivum nach einem oder mehreren der Patentansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es ein die Oberflächenspannung erniedrigendes Tensid enthält.
- 6. Antiinfektivum nach Patentanspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß es als Tensid Polyethylenglycol enthält.
- Antiinfektivum nach Patentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis von Poly(hexamethylen)biguanid zu Polyethylenglycol im Bereich von 6:1 bis 24:1 liegt.
- 8. Antiinfektivum nach Patentanspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis im Bereich von 12:1 bis 22:1 liegt.

- Antiinfektivum nach einem oder mehreren der Patentansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß es lactatfreie Ringerlösung oder Kochsalzlösung enthält.
- 10. Antiinfektivum nach einem oder mehreren der Patentansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Poly(hexamethylen)biguanid in einer Konzentration von 0,001-0,05 Gew.-% vorliegt.
- 11. Antiinfektivum nach Patentanspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration 0,004-0,03 Gew.-% beträgt.
- 12. Antiinfektivum nach Patentanspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration 0,005-0,012 Gew.-% beträgt.
- Antiinfektivum nach einem oder mehreren der Patentansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer Kontaktlinsenaufbewahrungslösung und/oder Augenspüllösung vorliegt.
- 14. Antiinfektivum nach einem oder mehreren der Patentansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer intravenös zu verabreichenden Lösung vorliegt.
- 15. Antiinfektivum nach Patentanspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Poly(hexamethylen)biguanid in einer Konzentration von 0,000001 bis 0,05 Gew.-% vorliegt.
- Antiinfektivum nach Patentanspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration 0,0001 bis 0,03 Gew.-% beträgt.
- 17. Antiinfektivum nach Patentanspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration 0,001 bis 0,01 Gew.-% beträgt.

- 18. Verwendung von Poly(hexamethylen)biguanid mit einem mittleren Molekulargewicht  $M_{\rm W}$  von 2.900 bis 15.000 zur Herstellung eines Antiinfektivums gemäß einem oder mehreren der Patentansprüche 1 bis 17.
- 19. Verwendung nach Patentanspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß das Poly(hexamethylen)biguanid ein mittleres Molekulargewicht  $M_{\rm w}$  im Bereich von 3.000 bis 8.000 aufweist.
- 20. Verwendung nach Patentanspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das mittlere Molekulargewicht M<sub>w</sub> im Bereich von 3.200 bis 5.000 liegt.



ERSATZBLATT (REGEL 26)



Inte. nal Application No

PCT/EP 94/01587

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
1PC 5 A01N47/44 A61L2/00

A61K31/155

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 5 A01N A61L A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data hase consulted during the international search (name of data hase and, where practical, search terms used)

C. DOCUM	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,O 180 309 (BAUSCH & LOMB INCORPORATED) 7 May 1986 see page 5, line 15 - page 6, line 30; claims; examples III,IV	1-20
<b>Y</b>	EP,A,O 450 117 (INFECTLESS S.A.) 9 October 1991 cited in the application see page 3, line 8 - page 5, line 36; claims	1-20
<b>A</b>	THE JOURNAL OF APPLIED BACTERIOLOGY, vol.54, 1983 pages 345 - 353 P.BROXTON ET. AL. 'A study of the antibacterial activity of some polyhexamethylene biguanides towards Escherichia coli ATCC 8739'	
	-/	

Further documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents:  A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  E earlier document but published on or after the international filing date  I. document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention.  'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone.  'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  '&' document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 September 1994	1 6. 09. 94
Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
Huropean Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Riswijk Tel. (* 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (* 31-70) 340-3016	Donovan, T

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

inte mai Application No
PCT/EP 94/01587

Concentration) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT  Casegory ** Claseon of document, with indication, where appropriate, of the relevant parasest  A DE, A, 35 37 627 (MERCK PATENT GMBH) 7 May 1986 cited in the application  A WO, A, 86 02001 (BAUSCH & LOMB INCORPORATED) 10 April 1986 & US, A, 4 758 595 (L. OGUNBIYI ET. AL.) cited in the application  A GB, A, 1152 243 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) LIMITED; LIMITED) cited in the application  A GB, A, 16 20 938 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) cited in the application  A GB, A, 702 268 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 13 January 1954			PUT/EP 94	1/0128/
DE,A,35 37 627 (MERCK PATENT GMBH) 7 May 1986 cited in the application  A WO,A,86 02001 (BAUSCH & LOMB INCORPORATED) 10 April 1986 & US,A,4 758 595 (L.OGUNBIYI ET. AL.) cited in the application  A GB,A,1 152 243 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 14 May 1969 & DE,A,16 20 938 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) cited in the application  A GB,A,702 268 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 13 January 1954	C.(Continu	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
1986 cited in the application  WO,A,86 02001 (BAUSCH & LOMB INCORPORATED) 10 April 1986 & US.A,4 758 595 (L.OGUNBIYI ET. AL.) cited in the application  A GB,A,1 152 243 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 14 May 1969 & DE.A,16 20 938 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) cited in the application  A GB,A,702 268 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 13 January 1954	Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	•	Relevant to claim No.
10 April 1986 & US,A, 4 758 595 (L.OGUNBIYI ET. AL.) cited in the application  A GB,A,1 152 243 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 14 May 1969 & DE,A, 16 20 938 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) cited in the application  A GB,A,702 268 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 13 January 1954	A	1986		
INDUSTRIES LIMITED) 14 May 1969 & DE,A,16 20 938 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) cited in the application   A GB,A,702 268 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 13 January 1954	A	10 April 1986 & US,A,4 758 595 (L.OGUNBIYI ET. AL.)		
LIMITED) 13 January 1954	A	INDUSTRIES LIMITED) 14 May 1969 & DE,A,16 20 938 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED)	en e	The Company of the Co
	A	GB,A,702 268 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 13 January 1954		
	a now the and designed	Demonth months of the second website who on the second accompanies of the first second by adding the property of the second seco		in the constraint of the second constraint because
			·	
				,

information on patent family members

Inte. mal Application No. PCT/EP 94/01587

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0180309	07-05-86	CA-A- 1259542	19-09-89
	1.	DE-A- 3585400	26-03-92
		EP-A- 0197985	22-10-86
		JP-B- 6049642	29-06-94
	1	JP-A- 61085301	30-04-86
		JP-T- 62500661	19-03-87
	•	WO-A- 8602001	10-04-86
		US-A- 4836986	06-06-89
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	US-A- 4758595	19-07-88
EP-A-0450117	09-10 <b>-</b> 91	NONE	The Assession orders of the Section of the Section Section Section Section Section Section Section Section Sec
DE-A-3537627	07-05-86	NONE	
WO-A-8602001	10-04-86	CA-A- 1259542	19-09-89
		DE-A- 3585400	26-03-92
		EP-A,B 0180309	07-05-86
		EP-A- 0197985	22-10-86
•		JP-B- 6049642	29-06-94
·		JP-A- 61085301	30-04-86
	•	JP-T- 62500661	19-03-87
•	·	US-A- 4836986	06-06-89
		US-A- 4758595	19-07-88
US-A-4758595	19-07-88	US-A- 4836986	06-06-89
05 A 4730323	. 13 07 00	CA-A- 1259542	19-09-89
	•	DE-A- 3585400	26-03-92
•		EP-A,B 0180309	07-05-86
		EP-A- 0197985	22-10-86
		JP−B− 6049642	29-06-94
	***	JP-A- 61085301	30-04-86
		WO-A- 8602001	10-04-86
GB-A-1152243	14-05-69	BE-A- 689993	22-05-67
		DE-A,B 1620938	24-09-70
		FR-A- 1503055	
•		NL-A- 6616418	29-05-67
		US-A- 3428576	18-02-69
DE-A-1620938	24-09-70	BE-A- 689993	22-05-67

Information on patent family members

In tional Application No
PCT/EP 94/01587

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
DE-A-1620938		FR-A- GB-A- NL-A- US-A-	1503055 1152243 6616418 3428576	14-05-69 29-05-67 18-02-69	
GB-A-702268		NONE			

Intci males Aktenzeichen PCT/EP 94/01587

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 5 A01N47/44 A61L2/00 A61 A61K31/155 Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 5 A01N A61L A61K Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegnffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Betr. Anspruch Nr. Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Υ EP,A,O 180 309 (BAUSCH & LOMB 1-20 INCORPORATED) 7. Mai 1986 siehe Seite 5, Zeile 15 - Seite 6, Zeile 30; Ansprüche; Beispiele III, IV EP,A,O 450 117 (INFECTLESS S.A.) 9. 1-20 Υ Oktober 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 3, Zeile 8 - Seite 5, Zeile 36; Ansprüche THE JOURNAL OF APPLIED BACTERIOLOGY, Bd.54, 1983 Seiten 345 - 353 P.BROXTON ET. AL. 'A study of the antibacterial activity of some polyhexamethylene biguanides towards Escherichia coli ATCC 8739' Siehe Anhang Patentfamilie Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist \*F. älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "X" Veröffentlichung von hesonderer Bedeutung; die heanspruchte Erfindung Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tängkeit beruhend hetrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung getracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist with the control of t Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist Absendedatum des internationalen Recherchenberichts Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 8. September 1994 1 6, 09, 94 Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Bevolimächtigter Bediensteter Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NI. - 2280 HV Ripswijk Tel. ( + 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Donovan, T Fax: (+31-70) 340-3016

1

Inte: males Aktenzeichen
PCT/EP 94/01587

C.(Fortsetzur Kategoric*	ng) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN  Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht komi	menden Teile	Betr. Anspruch Nr.
	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht komi	menden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A			
	DE,A,35 37 627 (MERCK PATENT GMBH) 7. Mai 1986 in der Anmeldung erwähnt		
A	WO,A,86 02001 (BAUSCH & LOMB INCORPORATED) 10. April 1986 & US,A,4 758 595 (L.OGUNBIYI ET. AL.) in der Anmeldung erwähnt	·	
A second	GB,A,1-152 243 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 14. Mai 1969 & DE,A,16 20 938 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) in der Anmeldung erwähnt		process continues see to en continues
A	GB,A,702 268 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 13. Januar 1954		
		·	
·		% -	
Normal C. Adding	generalis promotion in reference in the service of	e institution of comment and to the	Supplied to the program of the control of the contr

Angahen zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intermales Aktenzeichen
PCT/EP 94/01587

			34701307	
Im Recherchenbericht geführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
EP-A-0180309	07-05-86	CA-A- 1259542 DE-A- 3585400 EP-A- 0197985 JP-B- 6049642 JP-A- 61085301 JP-T- 62500661 WO-A- 8602001 US-A- 4836986 US-A- 4758595	19-09-89 26-03-92 22-10-86 29-06-94 30-04-86 19-03-87 10-04-86 06-06-89 19-07-88	
EP-A-0450117	09-10-91	KEINE		
DE-A-3537627	07-05-86	KEINE		
WO-A-8602001	10-04-86	CA-A- 1259542 DE-A- 3585400 EP-A,B 0180309	19-09-89 26-03-92 07-05-86	
		EP-A- 0197985 JP-B- 6049642	22-10-86 29-06-94	
		JP-A- 61085301 JP-T- 62500661 US-A- 4836986 US-A- 4758595	30-04-86 19-03-87 06-06-89 19-07-88	
US-A-4758595	19-07-88	US-A- 4836986 CA-A- 1259542 DE-A- 3585400 EP-A,B 0180309 EP-A- 0197985 JP-B- 6049642	06-06-89 19-09-89 26-03-92 07-05-86 22-10-86 29-06-94	
		JP-A- 61085301 WO-A- 8602001	30-04-86 10-04-86	
GB-A-1152243	14-05-69	BE-A- 689993 DE-A,B 1620938 FR-A- 1503055 NL-A- 6616418 US-A- 3428576	22-05-67 24-09-70 29-05-67 18-02-69	
DE-A-1620938	24-09-70	BE-A- 689993	22-05-67	

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intc. nales Aktenzeichen
PCT/EP 94/01587

Anganen zu veröffendiendigen, die zeit seiter vertauf genoten			PCT/EP	94/01587	<u> </u>
Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) c Patentfamili	ler c	Datum der Veröffentlichu	ing
DE-A-1620938		GB-A- 1 NL-A- 6	503055 152243 616418 428576	14-05-69 29-05-67 18-02-69	
GB-A-702268		KEINE			
					· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
			•		,
್ರ ಪ್ರವಾಗವರು ಕಾಲವರು ಪ್ರಾರಂಭ ಪ್ರವಾಧಕ ಪ್ರತಿ ಪ್ರವಾಧಕ ಪ್ರವಾಧಕ	ರ ಭಾರತಭಾಷ್ಟ್ರಾಹಿಸಿದ್ದಾರೆ ಎಂದು ಎಂದು ಪರ್ಷವಾಗಿ	egos digi uta gamerana seri kupa san ilikulo se	a Province ( ) - Common	ရေးများ မကေး ကြားသော လေးသည်။ မောင်းသော မ	g is to some the
,					
	·	•			· ·
	•				
	ş.	•			•
		-			
			•		
				•	
				•	
		•			
			•		
				•	٠
		P			
, ny mpangangang ny gambaban i ny manaka ny ny ny makamban di b	таманы эн эм. эн эмере в тор тур га	na a sa dinamatan a sa ta matan bada sa sa s	in appear on a contraction	e a a sometima en esta en	entramagazanya i m
,					
				r	
	<u>,</u>				